

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 94/03276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 158 996 (ADAMANTECH INC) 23 October 1985 see claims 1,3,6,8 see page 8, line 32 - page 9, line 14 see page 9, line 25 - page 10, line 29 see page 14, line 5 - line 8 see page 15, line 9 - line 12 see page 18, line 27 - line 31 see page 21, line 10 - line 21 see examples 1,2 ---	1-22
A	WO,A,93 09762 (LONG, DAVID ET AL.) 27 May 1993 see page 12, line 29 - page 13, line 30 see page 18, line 5 - line 12 see page 19, line 7 - line 26 --- -/--	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 February 1995

Date of mailing of the international search report

22.02.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 94/03276

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,90 15807 (APPLICATIONS ET TRANSFERTS DE TECHNOLOGIES AVANCEES) 27 December 1990 see the whole document ----	1-22
A	WO,A,93 09787 (HEMAGEN/PFC) 27 May 1993 see the whole document -----	1-22



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter Application No

PCT/EP 94/03276

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0158996	23-10-85	AU-B- 581652	02-03-89
		AU-A- 4129085	24-10-85
		CA-A- 1257828	25-07-89
		DE-A- 3584785	16-01-92
		JP-A- 61181533	14-08-86
		US-A- 4917930	17-04-90

WO-A-9309762	27-05-93	US-A- 5264220	23-11-93
		AU-A- 3071292	15-06-93
		CA-A- 2123486	27-05-93
		EP-A- 0612240	31-08-94

WO-A-9015807	27-12-90	AU-B- 639008	15-07-93
		AU-A- 6037790	08-01-91
		CA-A- 2059288	23-12-90
		DE-T- 69002767	17-03-94
		EP-A, B 0478686	08-04-92
		ES-T- 2060184	16-11-94
		JP-T- 5501861	08-04-93

WO-A-9309787	27-05-93	US-A- 5304325	19-04-94
		AU-A- 3135893	15-06-93
		CA-A- 2121502	27-05-93



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/06109

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K 9/107 A61P 27/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 09606 A (S.A. ATTA) 13 April 1995 (1995-04-13) the whole document page 4, line 6 - line 8 & US 5 573 757 A 12 November 1996 (1996-11-12) cited in the application -----	1, 2, 4, 5, 7-15
A	EP 0 112 658 A (CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER) 4 July 1984 (1984-07-04) cited in the application page 23; example 4 page 17, line 9 - page 19, line 6 -----	1-15
A	EP 0 288 659 A (ANGELINI PHARMACEUTICALS INC.) 2 November 1988 (1988-11-02) claim 1 -----	1, 3

☐ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2001

Date of mailing of the international search report

03/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 00/06109

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9509606	A	13-04-1995	FR 2710840 A	14-04-1995
			AT 179884 T	15-05-1999
			AU 688800 B	19-03-1998
			AU 7854194 A	01-05-1995
			CA 2173321 A	13-04-1995
			DE 69418468 D	17-06-1999
			DE 69418468 T	07-10-1999
			DK 722313 T	15-11-1999
			EP 0722313 A	24-07-1996
			ES 2134359 T	01-10-1999
			GR 3030528 T	29-10-1999
			JP 9503802 T	15-04-1997
			US 5573757 A	12-11-1996
EP 112658	A	04-07-1984	JP 1788927 C	10-09-1993
			JP 4077582 B	08-12-1992
			JP 59139252 A	10-08-1984
EP 288659	A	02-11-1988	US 4879304 A	07-11-1989
			AU 609803 B	09-05-1991
			AU 1531588 A	03-11-1988
			CA 1309348 A	27-10-1992
			JP 1052722 A	28-02-1989



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Februar 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/12159 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/107**,
A61P 27/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06109

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. Juni 2000 (30.06.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 38 668.4 14. August 1999 (14.08.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **PHARM PUR GMBH** [DE/DE]; Holzweg 27,
D-86156 Augsburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MENZ, Dirk-Henning**
[DE/DE]; Wartheweg 12, D-86420 Diedorf (DE). **DRESP,**
Joachim [DE/DE]; Hohenbrunnerstrasse 14, D-81825
München (DE). **WINTER, Martin** [DE/DE]; Blütower-
strasse 15, D-28717 Bremen (DE).

(74) Anwälte: **CHARRIER, Rolf** usw.; Charrier Rapp &
Liebau, Postfach 31 02 60, D-86063 Augsburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 23. August 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ARTIFICIAL TEAR REPLACEMENT SOLUTION

(54) Bezeichnung: TRÄNENERSATZMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to an artificial tear replacement solution for external eye treatment. Existing artificial tear replacement solutions have the disadvantage of exhibiting a short residence time in the cornea. The invention aims at providing an artificial tear replacement solution that is compatible over a long period, enables even moistening of the cornea and has a long residence time on the surface of the eye. This is achieved in that said solution contains at least one water-soluble fluorosurfactant, water and a non-polar component.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Tränenersatzmittel zur äußeren Behandlung des Auges. Bekannte Tränenersatzmittel weisen den Nachteil auf, daß sie eine relativ kurze Verweilzeit auf der Hornhaut haben. Die Aufgabe, ein langzeitverträgliches Tränenersatzmittel zur Verfügung zu stellen, welches eine gleichmäßige Benetzung der Hornhaut ermöglicht und eine lange Verweildauer auf der Augenoberfläche aufweist, wird dadurch gelöst, daß es mindestens ein wasserlösliches Fluortensid, Wasser und eine unpolare Komponente enthält.

WO 01/12159 A3

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 2750ravo	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/06109	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 30/06/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14/08/1999
Anmelder PHARM PUR GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1 Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2 ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3 ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4 Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5 Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. ---

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.



INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

internationale Kennzeichen

PCT/EP 00/06109

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/107 A61P27/04

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff genorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 09606 A (S.A. ATTA) 13. April 1995 (1995-04-13) das ganze Dokument Seite 4, Zeile 6 - Zeile 8 & US 5 573 757 A 12. November 1996 (1996-11-12) in der Anmeldung erwähnt	1,2,4,5, 7-15
A	EP 0 112 658 A (CHILDREN' S HOSPITAL MEDICAL CENTER) 4. Juli 1984 (1984-07-04) in der Anmeldung erwähnt Seite 23; Beispiel 4 Seite 17, Zeile 9 -Seite 19, Zeile 6	1-15
A	EP 0 288 659 A (ANGELINI PHARMACEUTICALS INC.) 2. November 1988 (1988-11-02) Anspruch 1	1,3

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. März 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/04/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K



INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte Aktenzeichen

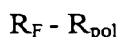
PCT/EP 00/06109

im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglieder der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9509606 A	13-04-1995	FR 2710840 A	14-04-1995
		AT 179884 T	15-05-1999
		AU 688800 B	19-03-1998
		AU 7854194 A	01-05-1995
		CA 2173321 A	13-04-1995
		DE 69418468 D	17-06-1999
		DE 69418468 T	07-10-1999
		DK 722313 T	15-11-1999
		EP 0722313 A	24-07-1996
		ES 2134359 T	01-10-1999
		GR 3030528 T	29-10-1999
		JP 9503802 T	15-04-1997
		US 5573757 A	12-11-1996
EP 112658 A	04-07-1984	JP 1788927 C	10-09-1993
		JP 4077582 B	08-12-1992
		JP 59139252 A	10-08-1984
EP 288659 A	02-11-1988	US 4879304 A	07-11-1989
		AU 609803 B	09-05-1991
		AU 1531588 A	03-11-1988
		CA 1309348 A	27-10-1992
		JP 1052722 A	28-02-1989



Ansprüche

1. Verwendung eines Gels, welches mindestens ein wasserlösliches Fluortensid, Wasser und eine unpolare Komponente, welche ein Fluorcarbon ist, enthält, zur Herstellung eines Tränenersatzmittels.
2. Verwendung eines Gels, welches mindestens ein wasserlösliches Fluortensid, Wasser und eine unpolare Komponente, welche Silikonöl ist, enthält, zur Herstellung eines Tränenersatzmittels.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Fluorcarbon ausgewählt ist aus der Gruppe welche umfaßt Perfluorverbindungen, teilfluorierte Verbindungen der allgemeinen Formel $R_F R_H$ oder $R_F R_H R_F$, sowie Fluor-Oligomere des Typs $(R_F)_x R_H$, oder aus einer Mischung hiervon.
4. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß es geförmig ist und eine Polyaphronstruktur aufweist.
5. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Fluortensid nach der allgemeinen Formel



dargestellt ist, wobei R_F eine lineare oder verzweigte Perfluoralkylgruppe mit mehr als 5 Kohlenstoffatomen ist und R_{pol} einen polaren Kohlenwasserstoffrest darstellt, der mindestens eine funktionelle Gruppe umfaßt welche ausgewählt ist aus der Reihe

$CO-NH(R)$, $CO-NH(R)_2$, COO^- , $COOR$, SO_3^- , $SO_2-N(R)_2$, CH_2-O-R , PO_2H , PO_3H , wobei R ein Alkyl darstellt.



6. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Molmasse des Fluortensids größer als 400 g/mol ist, die Oberflächenspannung der Fluortenside in wässriger Lösung kleiner als 30 mNm ist.
7. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Konzentration des Fluortensids unterhalb der kritischen Micellenbildungskonzentration liegt, vorzugsweise kleiner als 0,1% ist und die Konzentration des Fluorcarbons größer als 60 Gew.%, vorzugsweise größer als 90 Gew.% ist.
8. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das wasserlösliche Fluortensid mindestens 6 vollfluorierte Kohlenstoffatome aufweist.
9. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß es einen Brechungsindex von 1.334 bis 1.338 aufweist.
10. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Tränenersatzmittel auf der Hornhaut einen dünnen Film ausbildet.
11. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Summe aus Oberflächenspannung des Tränenersatzmittels und der Grenzflächenspannung zwischen Tränenersatzmittel und Augenoberfläche kleiner ist als die Oberflächenspannung der Augenoberfläche.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 4 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß sich das Gel unter Einwirkung von Scherspannungskräften zumindest teilweise irreversibel verflüssigt.



13. Verwendung nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß es in den Bindehautsack einbringbar ist, wobei das Tränenersatzmittel dort ein gelförmiges Reservoir ausbildet, von dem sich bei jedem Lidschlag ein Teil verflüssigt.
14. Verwendung nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß der verflüssigte Teil des Tränenersatzmittels auf der Hornhaut einen dünnen Film ausbildet.
15. Verfahren zur Herstellung eines Tränenersatzmittels, welches mindestens ein wasserlösliches Fluortensid, Wasser und eine unpolare Komponente, welche ein Fluorcarbon ist, enthält.
16. Verfahren zur Herstellung eines Tränenersatzmittels, welches mindestens ein wasserlösliches Fluortensid, Wasser und eine unpolare Komponente, welche ein Silikonöl ist, enthält.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 oder 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Zusammensetzung aus dem wasserlöslichen Fluortensid, Wasser und der unpolaren Komponente nach Fertigstellung sterilisiert wird.



Tränenersatzmittel

Die Erfindung betrifft ein Tränenersatzmittel zur äußeren Behandlung des Auges.

Tränenersatzmittel finden Verwendung bei der Behandlung von Augenerkrankungen, wie beispielsweise der häufig auftretenden Keratokonjunktivitis sicca (sogenanntes „trockenes Auge“). Ein trockenes Auge kann durch verschiedene Ursachen entstehen. Die häufigsten Ursachen sind u.a. nachlassende Tränenproduktion im Alter, rheumatische oder internistische Erkrankungen, (wie z.B. Polyarthrit, Diabetes und Schilddrüsenerkrankung), Erkrankungen, bei denen Antikörper gegen körpereigene Stoffe gebildet werden (Morbus Sjögren, Lupus erythematosus, Sklerodermie), Hautkrankheiten, Hormonumstellungen, Nervenlähmungen (wie z.B. nach einem Schlaganfall, Lidfehlstellungen, Tränenröhrenentzündungen) Einnahme von bestimmten Medikamenten (wie z.B. β -Blocker, Anti-Baby-Pille, Schlaf- und Beruhigungsmittel), Mangelernährung, klimatische Einflüsse (heiße, trockene Umgebungsluft, Jahreszeit, Klimaanlage), Umweltbelastungen (Ozon, Stäube, Lösungsmitteldämpfe etc.), Bildschirmarbeiten und chronischer Gebrauch von gefäßzusammenziehenden Augentropfen (sog. Weißmacher). Weiterhin werden derartige Augenerkrankungen mit geringerer Häufigkeit auch durch Autoimmunerkrankungen, Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, lokalen Augenerkrankungen wie Entzündungen und Verletzungen der Tränenröhren oder angeborenen Erkrankungen verursacht. Die dadurch hervorgerufenen Dysfunktionen stören oder verhindern den Aufbau eines normalen Tränenfilms, der in seiner natürlichen Ausbildung einen äußerst komplizierten Aufbau besitzt. Im wesentlichen sind drei Komponenten am Aufbau des Tränenfilms beteiligt:

Eine innere Muzinschicht überzieht die Epitheloberfläche, es folgen eine mittlere, wässrige Schicht und eine dünne, äußere Lipidschicht. Die Muzinschicht dient dabei als adhäsive Komponente zur Benetzung der Hornhaut. Die wässrige Komponente

befeuchtet die Hornhaut und übt eine reinigende und schützende Funktion aus. Die Lipidkomponente verhindert die Verdunstung der wässrigen Komponente und beugt einem zu schnellen Abfließen des Tränenfilms vor.

Nur ein intakter Tränenfilm kann auf Dauer die volle Funktionalität der Augenoberfläche gewährleisten, wobei neben den genannten Wirkungen insbesondere auch reibungsmindernde und antibakterielle Eigenschaften und die Versorgung der Hornhaut mit Sauerstoff von Bedeutung sind. Die oben genannten Komponenten der Träne werden ständig produziert. Der Aufbau eines dünnen Tränenfilms über der Hornhaut erfolgt spontan bei jedem Lidschlag, indem durch die Abwärtsbewegung des Oberlides die äußere Lipidschicht des Tränenfilms zwischen den Lidrändern zusammengedrückt wird, wobei die wässrige Schicht im wesentlichen an ihrem Platz verbleibt. Sobald ein Teil der Produktion der Tränenkomponenten unterbrochen oder gestört ist oder der durch den Lidschlag erfolgende Tränenfilmaufbau mechanisch gestört ist, resultieren entsprechende Beschwerden, wie z. B. der sogenannte Sandkorneffekt bis hin zu massiven Sehstörungen, welche im Extremfall durch irreversible Schädigungen der Hornhaut zur Erblindung führen können.

Entsprechend der Vielfalt möglicher Ursachen des „trockenen Auges“ und der komplexen Aufgabe des Tränenfilms sind aus dem Stand der Technik eine Vielzahl von Behandlungsmitteln bekannt. Beispielhaft seien hier die Druckschriften EP 698 388, DE 195 11 322, DE 43 03 818, EP 801 948, WO 97/45102, WO 96/33695 genannt.

In den oben genannten Druckschriften sind im wesentlichen Behandlungsmittel beschrieben, welche durch Eingabe in den Bindehautsack eine oder mehrere fehlende Komponenten des natürlichen Tränenfilms ersetzen. Der Ersatz erfolgt hierbei durch Stoffe, welche bei entsprechender Verweilzeit schutz- und reibungsmindernde Funktionen übernehmen und welche die gleichen oder zumindest ähnliche Eigenschaften wie die zu substituierenden Komponenten besitzen. Bei dem im Handel unter dem Markennamen „Liposic“ erhältlichen Behandlungsmittel wurde

Ansprüche

1. Verwendung eines Gels, welches mindestens ein wasserlösliches Fluortensid, Wasser und eine unpolare Komponente, welche ein Fluorcarbon ist, enthält, zur Herstellung eines Tränenersatzmittels.
2. Verwendung eines Gels, welches mindestens ein wasserlösliches Fluortensid, Wasser und eine unpolare Komponente, welche Silikonöl ist, enthält, zur Herstellung eines Tränenersatzmittels.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Fluorcarbon ausgewählt ist aus der Gruppe welche umfaßt Perfluorverbindungen, teilfluorierte Verbindungen der allgemeinen Formel $R_F R_H$ oder $R_F R_H R_F$, sowie Fluor-Oligomere des Typs $(R_F)_x R_H$, oder aus einer Mischung hiervon.
4. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß es gelförmig ist und eine Polyaphronstruktur aufweist.
5. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Fluortensid nach der allgemeinen Formel

$R_F - R_{pol}$

dargestellt ist, wobei R_F eine lineare oder verzweigte Perfluoralkylgruppe mit mehr als 5 Kohlenstoffatomen ist und R_{pol} einen polaren Kohlenwasserstoffrest darstellt, der mindestens eine funktionelle Gruppe umfaßt welche ausgewählt ist aus der Reihe

$CO-NH(R)$, $CO-NH(R)_2$, COO^- , $COOR$, SO_3^- , $SO_2-N(R)_2$, CH_2-O-R , PO_2H , PO_3H , wobei R ein Alkyl darstellt.



6. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Molmasse des Fluortensids größer als 400 g/mol ist, die Oberflächenspannung der Fluortenside in wässriger Lösung kleiner als 30 mNm ist.
7. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Konzentration des Fluortensids unterhalb der kritischen Micellenbildungskonzentration liegt, vorzugsweise kleiner als 0,1% ist und die Konzentration des Fluorcarbons größer als 60 Gew.%, vorzugsweise größer als 90 Gew.% ist.
8. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das wasserlösliche Fluortensid mindestens 6 vollfluorierte Kohlenstoffatome aufweist.
9. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß es einen Brechungsindex von 1.334 bis 1.338 aufweist.
10. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Tränenersatzmittel auf der Hornhaut einen dünnen Film ausbildet.
11. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Summe aus Oberflächenspannung des Tränenersatzmittels und der Grenzflächenspannung zwischen Tränenersatzmittel und Augenoberfläche kleiner ist als die Oberflächenspannung der Augenoberfläche.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 4 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß sich das Gel unter Einwirkung von Scherspannungskräften zumindest teilweise irreversibel verflüssigt.



13. Verwendung nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß es in den Bindehautsack einbringbar ist, wobei das Tränenersatzmittel dort ein gelförmiges Reservoir ausbildet, von dem sich bei jedem Lidschlag ein Teil verflüssigt.
14. Verwendung nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß der verflüssigte Teil des Tränenersatzmittels auf der Hornhaut einen dünnen Film ausbildet.
15. Verfahren zur Herstellung eines Tränenersatzmittels, welches mindestens ein wasserlösliches Fluortensid, Wasser und eine unpolare Komponente, welche ein Fluorcarbon ist, enthält.
16. Verfahren zur Herstellung eines Tränenersatzmittels, welches mindestens ein wasserlösliches Fluortensid, Wasser und eine unpolare Komponente, welche ein Silikonöl ist, enthält.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 oder 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Zusammensetzung aus dem wasserlöslichen Fluortensid, Wasser und der unpolaren Komponente nach Fertigstellung sterilisiert wird.



beispielsweise versucht, alle natürlichen Tränenbestandteile in einer sogenannten dreidimensionalen Träne nachzubilden.

Die aus dem Stand der Technik bekannten flüssigen Behandlungsmittel weisen jedoch alle den Nachteil auf, daß sie eine relativ kurze Verweilzeit auf der Hornhaut haben. Dadurch bedingt muß das Behandlungsmittel in regelmäßigen Abständen in das Auge eingebracht werden, was für den Patienten sehr umständlich und unangenehm sein kann. Bei den bekannten gelförmigen Behandlungsmitteln wird dieser Nachteil zumindest teilweise vermieden. Bei gelförmigen Behandlungsmitteln erweist es sich jedoch als schwierig, die Hornhaut ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen.

In den Druckschriften EP 089 815 und EP 112 658 werden ophthalmologische Behandlungsmittel zum Schmieren und zum Schutz der Augenoberfläche vorgeschlagen, welche ein Perfluorcarbon oder ein substituiertes Derivat hiervon enthalten. Als wesentliche Vorteile gegenüber den herkömmlichen Behandlungsmitteln wird dabei die Unmischbarkeit mit Wasser und die hohe Gaslösekapazität, insbesondere für Sauerstoff, genannt.

Aufgrund der von Fluorcarbonen bekannten hohen Sauerstofflösekapazität soll durch die dort beschriebenen Behandlungsmittel eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Hornhaut gewährleistet sein. Darüberhinaus soll aufgrund der hohen Dichte der Perfluorcarbone eine lange Verweilzeit auf der Hornhaut ermöglicht werden, weil die Verbindungen sich wegen ihres hohen spezifischen Gewichts anreichern sollen. Wegen der Unlöslichkeit der Behandlungsmittel in Wasser soll überdies auf Konservierungsmittel verzichtet werden können.

Bei diesen perfluorcarbonhaltigen Behandlungsmitteln ist jedoch nachteilig, daß eine intakte Muzinschicht und die ausreichende Sekretion von Lipiden gewährleistet sein muß, um eine ausreichende Funktionalität des Mittels auf der Hornhaut zu ermöglichen. Weitere Nachteile ergeben sich aus der Beeinträchtigung des Visus durch Schlierenbildung sowie der Gefahr von Verstopfungen der Tränenabflußkanäle,

hervorgerufen durch die Unmischbarkeit der Perfluorcarbone mit Wasser. Die Unmischbarkeit von Perfluorcarbon und Wasser sowie die große Grenzflächenspannung zwischen wässrigen und perfluorcarbonhaltigen Bereichen führt darüberhinaus zur Entstehung von Diffusionsbarrieren, wodurch eine ausreichende Versorgung der Hornhaut verhindert wird.

Aus dem Stand der Technik sind weiterhin verschiedene Formen von Fluorgelen bekannt, die auch für medizinische Anwendungen vorgeschlagen wurden. Aus der US 5,573,757 und der EP 340 079 sowie der WO 97/03644 sind Polyaphrongele bekannt, deren Struktur durch Fluortenside stabilisiert ist. Die Struktur und die Eigenschaften von Polyaphrongelen sind beispielsweise in Kapitel 8 von „Foams and biliquid Foams-Aphrons“, F. Sebba, John Wiley 1987, beschrieben.

Fluorgel als solche weisen im allgemeinen eine ausgeprägte Viskoelastizität auf. Aus diesem Grunde eignen sich diese Stoffe nicht für eine extraokuläre Behandlung von Augenerkrankungen, da es wegen der nicht ausgeprägten Eigenschaft zur Filmbildung nicht möglich ist, eine gleichmäßige Verteilung und Benetzung der Hornhaut zu erreichen.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein langzeitverträgliches Tränenersatzmittel zur Verfügung zu stellen, welches eine gleichmäßige Benetzung der Hornhaut ermöglicht, eine lange Verweildauer auf der Augenoberfläche aufweist und die Versorgung der Hornhaut mit Sauerstoff und wasserlöslichen Nährstoffen gewährleistet.

Gelöst wird diese Aufgabe mit den kennzeichnenden Merkmalen von Anspruch 1. Vorteilhafte Ausführungsbeispiele sind den Unteransprüchen zu entnehmen.

Eine der wesentlichen Grundlagen der vorliegenden Erfindung bildet die Erkenntnis, daß eine Präparation, welche Wasser, eine unpolare Komponente und ein wasserlösliches Fluortensid enthält, glatte, hydrophobe Oberflächen gleichmäßig

benetzt, sobald die Präparation in flüssiger Form vorliegt. Der Mechanismus der die gleichmäßige Verteilung der flüssigen Präparation als dünnen Film auf der glatten Oberfläche bewirkt, ist die Spreitung der unmischbaren Komponenten der erfindungsgemäßen Präparation aufeinander bzw. auf der hydrophilen oder hydrophoben Oberfläche.

Bei den erfindungsgemäßen Tränenersatzmitteln ist dadurch eine Filmbildung einer wasserhaltigen Präparation auf der hydrophoben Hornhaut ermöglicht. Die Ausbildung des dünnen Films auf der Hornhaut erfolgt dabei durch Lidschlag, wie bei der natürlichen Tränenbildung. Hierbei wird insbesondere die durch die Struktur der Fluortenside gegebene Besonderheit der Kombination hydrophiler, hydrophober und fluorophiler Eigenschaften für die Benetzung der Hornhautoberfläche ausgenutzt. Durch Einhaltung bestimmter Konzentrationen der Fluortenside können darüberhinaus die Oberflächen- und Grenzflächenspannungen der erfindungsgemäßen Komponenten so abgestimmt werden, daß eine optimale Filmbildung und eine ausreichende Versorgung der Hornhaut mit Sauerstoff ermöglicht ist.

Die Ausbildung von dünnen Filmen auf der Hornhautoberfläche führt zu hohem Rückhaltevermögen für die Präparationen und gleichzeitig dazu, daß die Tränensekretion, Schleimproduktion und Sekretion der Lidranddrüsen nicht behindert wird. Außerdem verhindern die entstehenden Filme ein Verkleben des Lids. Außerdem ermöglichen die besonderen Oberflächeneigenschaften der Präparate, daß diese am Ende ihrer Verweilzeit die natürlichen Tränenabflußwege im Auge passieren, ohne sie zu verstopfen. Auf diese Weise können die erfindungsgemäßen Präparationen reibungsmindernde und benetzende Funktionen des natürlichen Tränenfilms übernehmen, ohne unerwünschte Nebenwirkungen, wie z.B. verstopfte Tränenabflußwege, hervorzurufen.

Durch die Kombination der Komponenten des erfindungsgemäßen Tränenersatzmittels ist es ermöglicht, die Vorteile der einzelnen Komponenten zu nutzen ohne Nachteile in Kauf nehmen zu müssen.

Die benetzenden Eigenschaften von Tensiden sind weithin bekannt und finden in vielen technischen Prozessen Verwendung. Allerdings sind gerade diese an sich vorteilhaften Eigenschaften Ursache für ihre schlechte Bioverträglichkeit, welche sich insbesondere durch Störungen in Zellmembranen bemerkbar macht. Daher ist die Verwendung von tensidhaltigen Stoffen für medizinische Anwendungen wegen ihres toxischen Verhaltens stark eingeschränkt. So sind beispielsweise Unverträglichkeiten von sauerstofftransportierenden Emulsionen auf die Wirkung der enthaltenen Tenside zurückzuführen. Insbesondere erscheint die Verwendung von tensidhaltigen Substanzen als Tränenersatzmittel ausgeschlossen, weil die Funktion des natürlichen Tränenfilms entscheidend durch die oberflächenmodifizierenden Eigenschaften der Lipide bewirkt ist und diese besonders empfindlich auf Zusätze anderer oberflächenaktiver Substanzen reagieren.

Überraschenderweise gelang es dennoch, durch die Kombination der Komponenten des erfindungsgemäßen Tränenersatzmittels die oberflächenaktive Wirkung von Tensiden nutzbar zu machen, ohne daß die Funktion der im natürlichen Tränenfilm vorhandenen oberflächenmodifizierenden Verbindungen beeinträchtigt ist. Die erfindungsgemäß verwendeten Fluortenside zeichnen sich dabei, im Gegensatz zu anderen bekannten Tensiden, durch eine verbesserte Bioverträglichkeit aus. Fluortenside vereinigen in sich eine im Vergleich zu nichtfluorhaltigen Emulgatoren verbesserte Bioverträglichkeit und außergewöhnliche Oberflächenaktivität.

Darüberhinaus werden die schädigenden Wirkungen der Fluortenside in den erfindungsgemäßen Präparationen durch die Wirkungen der unpolaren Komponente noch weiter unterdrückt. Dies gelingt durch die Einbindung der Fluortenside in die unpolare Matrix, wodurch die Erniedrigung der Oberflächenspannung der wässrigen Bestandteile erreicht wird, ohne die Verhältnisse aufzuheben, die durch die natürlichen oberflächenmodifizierenden Verbindungen des Tränenfilms hervorgerufen werden. Dabei wird ausgenutzt, daß die Wechselwirkungen der Fluortenside mit den unpolaren Komponenten stärker ist als mit den lipophilen Bestandteilen der Augenoberfläche.

Auf diese Weise können die bekannten oberflächenaktiven Eigenschaften von Tensiden für extraokulare Anwendungen nutzbar gemacht werden. In Kombination mit den Eigenschaften von Wasser und der unpolaren Matrix bewirken die Fluortenside die filmbildenden Eigenschaften der erfindungsgemäßen Präparationen, und ermöglichen so eine gleichmäßige, dünnfilmige Benetzung der Hornhaut.

Als unpolare Komponenten eignen sich insbesondere Fluorcarbone oder Silikonöl. Werden Fluorcarbone als unpolare Komponente eingesetzt, können die bekannten vorteilhaften Eigenschaften dieser Substanzen, wie z. B. die hohe Sauerstofflöslichkeit und die Schmier- bzw. Schutzfunktion, ausgenutzt werden. Durch die sauerstofftransportierenden Eigenschaften der Fluorcarbone wird die Hornhaut ausreichend mit Sauerstoff versorgt, ohne daß der Visus durch ungleichmäßige Schichtdicken oder milchige Emulsionen beeinträchtigt ist und ohne daß sich zwischen der hydrophoben Hornhaut und den oleophoben Fluorcarbonen Sperrschichten bilden, die den Sauerstoffübergang behindern. Hervorzuheben ist hierbei, daß das Fluorcarbon nicht eines Trägers bedarf (wie beispielsweise in der EP 089 815), sondern selbst als Träger für die Fluortenside wirkt.

Die Ausbildung von dünnen Filmen durch den Lidschlag und die Spreitung der nicht mischbaren Komponenten führt nicht nur zu guten Gleiteigenschaften des erfindungsgemäßen Tränenersatzmittels, sondern ist auch wegen der dadurch erfolgenden feinen Verteilung außerdem für eine verlängerte Verweildauer auf der Oberfläche verantwortlich. Unterstützt wird dies noch dadurch, daß die dünnen Filme spontan möglichst geringe Schichtdicken anstreben, die gewählten Oberflächen- und Grenzflächeneigenschaften gleichzeitig aber einem Aufreißen der Filme entgegenwirken. Durch geeignete Wahl der Komponenten des Tränenersatzmittels kann die Oberflächenspannung des Tränenersatzmittels und die Grenzflächenspannung zwischen Tränenersatzmittel und Augenoberfläche so abgestimmt werden, daß die Summe aus beiden Größen kleiner als die Oberflächenspannung der Augenoberfläche wird. Dies ermöglicht insbesondere eine verbesserte Filmbildung durch Spreiten auf der Augenoberfläche. Die durch Spreitung entstehenden filmartigen Schichtstrukturen

können die Funktion des natürlichen Tränenfilms übernehmen, wobei die Hornhaut benetzt und geschützt wird, ohne daß die Hornhautoberfläche dazu hydrophilisiert werden muß.

Die Gleiteigenschaften und die Verweildauer können noch weiter verbessert werden, wenn das erfindungsgemäße Tränenersatzmittel zunächst in der Form eines Polyaphrongels vorliegt. Es wurde herausgefunden, daß sich derartige Gele aus den erfindungsgemäßen Komponenten unter der Einwirkung der beim Lidschlag auftretenden hohen Scherspannungen in den flüssigen Zustand zersetzen. Diese Zersetzung ist irreversibel, sobald die Polyaphronstruktur im gesamten Volumenbereich des Gels komplett zerstört ist. Es hat sich gezeigt, daß durch Scherspannungskräfte, die beispielsweise bei einem Lidschlag erzeugt werden, ein bestimmtes Volumen aus dem Gel durch irreversible Verflüssigung freigesetzt wird und der verflüssigte Anteil des Gels sich anschließend durch Spreitung der unmischbaren Komponenten als dünner Film gleichmäßig auf glatten Oberflächen verteilt. Vorteilhafterweise wird das gelförmige Tränenersatzmittel in den Bindehautsack eingebracht, wo es ein gelförmiges Reservoir bildet. Bei jedem Lidschlag wird jeweils ein Teil des Gels verflüssigt und anschließend als dünner Film über der Hornhautoberfläche fein und gleichmäßig verteilt.

Mit den beschriebenen erfindungsgemäßen Präparationen gelingt es in vorzüglicher Weise die Anforderungen an Tränenersatzmittel zu erfüllen. Dabei ist besonders zu erwähnen, daß zwar die Einzelkomponenten selbst wichtige Funktionen beisteuern, es aber erst durch die Kombination der einzelnen Komponenten gelingt, die vorzüglichen Eigenschaften der Fluortenside und der unpolaren Komponente miteinander zu kombinieren.

Hierbei ist insbesondere die Kombination der sauerstofftransportierenden Eigenschaften und die Aufnahmefähigkeit für wasserlösliche Nährstoffe mit den Eigenschaften einer hohen Transparenz und guter Filmbildung von entscheidender Bedeutung. Neben der Übernahme von Funktionen wie Benetzung, Reibungsminderung, Nährstoff- und

Sauerstoffversorgung können auch weitere günstige Eigenschaften der Präparationen genutzt werden, wie z. B. die oleophoben Eigenschaften der Präparationen, was dazu führt, daß Talgablagerungen verhindert werden und es nicht zu einem Verkleben des Lids kommt. Ein weiterer Vorteil ergibt sich aus den konservierenden Eigenschaften der unpolaren Komponenten, weil dadurch bedingt nicht alle Herstellungsschritte unter sterilen Bedingungen erfolgen müssen. Das heißt, die Präparationen können nach Fertigstellung z. B. durch Behandlung bei 121° C über 15 Minuten im Autoklaven sterilisiert werden, wobei auf zusätzliche Konservierungsmittel verzichtet werden kann.

Die folgenden Beispiele sollen die Herstellung und Verwendung der erfindungsgemäßen Präparate näher erläutern:

Beispiel 1:

Aus 0,1 g Fluowet® (Markenname, Firma Clariant) OTL, 0,9 g Wasser und 99 g Perfluorophenanthren (mit einer Oberflächenspannung von $\sigma=19$ mNm;) werden homogenisiert, bei 121° C 15 Minuten sterilisiert und anschließend mittels Spritze auf einen Spiegel aufgetragen und verteilt, wobei die Oberfläche durch einen gleichmäßigen, nicht aufreißenden Film benetzt wird.

Beispiel 2:

Aus dem Tetraethylpiperaziniumsalz der Perfluorooctansäure ($\sigma=15,9$ mNm; 0,1 g), balanced salt solution (BSS); 0,9 g und Perfluorophenanthren ($\sigma=19$ mNm; 99 g) bzw. Perfluoralkylethanol-Oxethylat ($\sigma=19$ mNm; 0,1 g) BSS (0,9 g) und Perfluorophenanthren ($\sigma=19$ mNm; 99 g) wurden nach bekannten Verfahren Polyaphrongele hergestellt und bei 121° C 15 Minuten im Autoklaven sterilisiert. Die gelartigen Präparate wurden in Spritzen abgefüllt und in einem Draize-Test untersucht. Im Draize-Test kam es zu keinen Reizungen. Auch zwei Wochen nach der Gel-Applikation zeigten die Kaninchen keine Beeinträchtigung der Tränensekretion, der Schleimproduktion oder der Sekretion der Lidranddrüsen. Auch nach Weiterführung der täglichen Behandlung über 16 Wochen ergaben sich keine Anzeichen für eine Unverträglichkeit.

Beispiel 3:

Eine nach Beispiel 2 hergestellte Präparation wird in das Auge von Kaninchen gegeben. Kurz danach erfolgt die Applikation eines bekannten Behandlungsmittels zur Erweiterung der Pupillen. Dabei wird festgestellt, daß das Mittel zur Erweiterung der Pupillen seine Wirkung verliert, sobald sich ein dünner Film des erfindungsgemäßen Tränenersatzmittels auf der Hornhaut gebildet hat. Dies dient als Nachweis zur Fähigkeit der erfindungsgemäßen Präparation, dünne, geschlossene Filme über der Hornhaut zu bilden, wie bei der natürlichen Träne. Darüberhinaus zeigt dieses Beispiel, daß die erfindungsgemäßen Präparationen eine Schutzfunktion ausüben, indem sie verhindern, daß wasserenthaltende oder wasserlösliche Substanzen mit der Augenoberfläche in Berührung kommen, sobald sie einen dünnen Film auf der Hornhaut ausgebildet haben.

Beispiel 4:

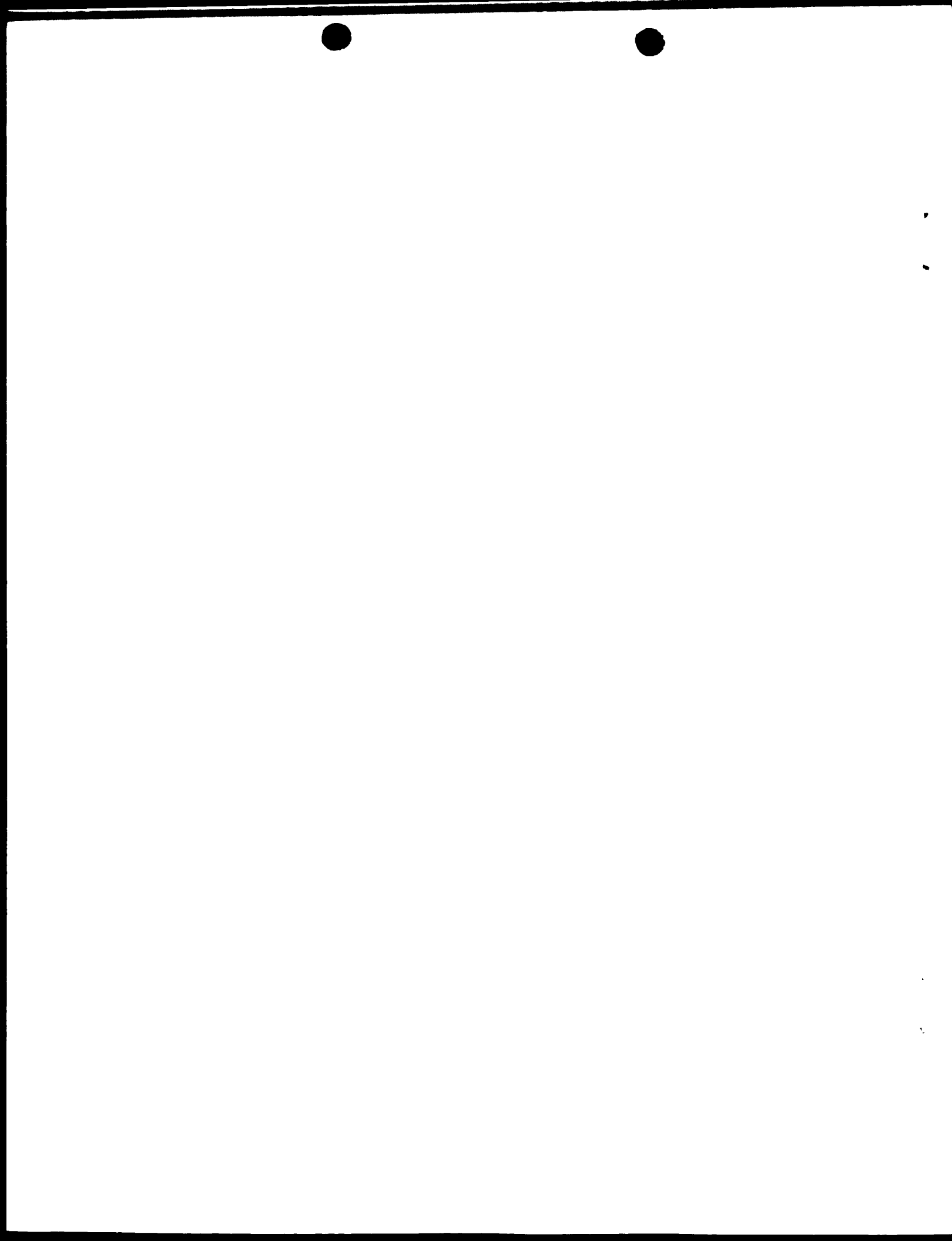
Aus einer 10%igen Lösung der Perfluorooctansäure-tetraethylpiperaziniumsals (mit einer Oberflächenspannung $\sigma=15,9$ mNm) in Wasser und hochgereinigtem Silikonöl 1000 mPas wird ein Gel durch Aufschäumen der wässrigen Lösung und Eintragen des Silikonöls erzeugt. Nach der Sterilisation bei 121° C für 15 Minuten wird diese Präparation auf eine wasserbeladene Oberfläche gegeben. Es setzt eine sponatane Spreitung ein.

Ansprüche

1. Tränenersatzmittel zur äußeren Behandlung des Auges, **dadurch gekennzeichnet**, daß es mindestens ein wasserlösliches Fluortensid, Wasser und eine unpolare Komponente enthält.
2. Tränenersatzmittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die unpolare Komponente ein Fluorcarbon ist.
3. Tränenersatzmittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die unpolare Komponente Silikonöl ist.
4. Tränenersatzmittel nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Fluorcarbon ausgewählt ist aus der Gruppe welche umfaßt Perfluorverbindungen, teilfluorierte Verbindungen der allgemeinen Formel $R_F R_H$ oder $R_F R_H R_F$, sowie Fluor-Oligomere des Typs $(R_F)_x R_H$, oder aus einer Mischung hiervon.
5. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß es gelförmig ist und eine Polyaphronstruktur aufweist.
6. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Fluortensid nach der allgemeinen Formel
 $R_F - R_{pol}$
dargestellt ist, wobei R_F eine lineare oder verzweigte Perfluoralkylgruppe mit mehr als 5 Kohlenstoffatomen ist und R_{pol} einen polaren Kohlenwasserstoffrest darstellt, der mindestens eine funktionelle Gruppe umfaßt welche ausgewählt ist aus der Reihe
 $CO-NH(R)$, $CO-NH(R)_2$, $COO-$, $COOR$, SO_3- , $SO_2-N(R)_2$, CH_2-O- R , PO_2H , PO_3H , wobei R ein Alkyl darstellt.

7. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Molmasse des Fluortensids größer als 400 g/mol ist, die Oberflächenspannung der Fluortenside in wässriger Lösung kleiner als 30 mNm ist.
8. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Konzentration des Fluortensids unterhalb der kritischen Micellenbildungskonzentration liegt, vorzugsweise kleiner als 0,1% ist und die Konzentration des Fluorcarbons größer als 60 Gew.%, vorzugsweise größer als 90 Gew.% ist.
9. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das wasserlösliche Fluortensid mindestens 6 vollfluorierte Kohlenstoffatome aufweist.
10. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß es einen Brechungsindex von 1.334 bis 1.338 aufweist.
11. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Tränenersatzmittel auf der Hornhaut einen dünnen Film ausbildet.
12. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Summe aus Oberflächenspannung des Tränenersatzmittels und der Grenzflächenspannung zwischen Tränenersatzmittel und Augenoberfläche kleiner ist als die Oberflächenspannung der Augenoberfläche.
13. Tränenersatzmittel nach einem der Ansprüche 5 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß sich das Gel unter Einwirkung von Scherspannungskräften zumindest teilweise irreversibel verflüssigt.

14. Tränenersatzmittel nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß es in den Bindehautsack einbringbar ist, wobei das Tränenersatzmittel dort ein gelförmiges Reservoir ausbildet, von dem sich bei jedem Lidschlag ein Teil verflüssigt.
15. Tränenersatzmittel nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß der verflüssigte Teil des Tränenersatzmittels auf der Hornhaut einen dünnen Film ausbildet.



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 24 DEC 2001

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

T 14

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 2750ravo	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06109	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 30/06/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 14/08/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/107		
Anmelder PHARM PUR GMBH		



1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 12/03/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 20.12.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Borst, M Tel. Nr. +49 89 2399 8648 



I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-10 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-17 eingegangen am 29/11/2001 mit Schreiben vom 26/11/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06109

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).
siehe Beiblatt

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-17
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	2,16
	Nein: Ansprüche	1,4-15,17
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1,2,4-17
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen **siehe Beiblatt**



Zu Punkt I

Grundlage des Bescheides

Eingereichte Änderungen (Artikel 19(2) PCT) / (Artikel 34(2) PCT)

Durch Bezug von Anspruch 3 auf Anspruch 2 wird ein Gel beansprucht, welches neben Fluortensid, Wasser und Silikonöl *zusätzlich* ein Fluorcarbon enthält. Dieser Gegenstand ist ohne Grundlage in der ursprünglich eingereichten Anmeldung. Deshalb wird zu diesem Anspruch keine Stellungnahme unter Punkt V abgegeben.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Als wesentlich angesehene Unterlagen (D)

- D1: WO 95 09606 A (S.A. ATTA) 13. April 1995 (1995-04-13) & US 5 573 757 A 12. November 1996 (1996-11-12) in der Anmeldung erwähnt
- D2: EP-A-0 112 658 (CHILDREN' S HOSPITAL MEDICAL CENTER) 4. Juli 1984 (1984-07-04) in der Anmeldung erwähnt
- D3: EP-A-0 288 659 (ANGELINI PHARMACEUTICALS INC.) 2. November 1988 (1988-11-02)

Die Numerierung wird im weiteren Verfahren beibehalten.

1. Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche scheint neu zu sein, weil er aus keinem der Dokumente des verfügbaren Stands der Technik zu entnehmen ist. Die unabhängigen Ansprüche 1 und 2 bzw. 15 beziehen sich auf eine weitere medizinische Verwendung eines Gels als bzw. auf ein Verfahren zur Herstellung eines *Tränenersatzmittel(s)*. Der Begriff "Tränenersatzmittel" stellt also ein technisches Merkmal dar.

D1 offenbart keine Tränenersatzmittel. D2 und D3 offenbaren keine Fluortenside.

2. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

- 2.1. Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1, 4-15 und 17 beruht nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.



- (i) D2 (Seite 17, Zeile 8-31) beschreibt Flüssigkeiten oder Gele zum Eintropfen unter das Augenlid. Der verwendete Ausdruck "dropped" (vgl. Seite 17, Zeile 10) bringt eindeutig zum Ausdruck, daß es sich um Gele in *flüssiger* Form handelt, sonst wäre ein Eintropfen nicht möglich. Entsprechend D2 verteilt sich die Flüssigkeit über Horn- und Bindehautoberfläche in Form einer Mikroemulsion und dient der Schmierung sowie Befeuchtung der epithelialen Oberflächen. Eine Funktion der in D2 beschriebenen Gele ist also die eines Tränenersatzmittels. Die Gele von D2 (Seite 11, Zeile 28-31) werden hergestellt aus Perfluorcarbonen, Wasser und einem geeignetem Tensid.

Ausgehend von D2 als nächstliegendem Stand der Technik besteht die vorliegende Erfindung in der *Auswahl* einer bestimmten Klasse von Tensiden, der Fluortenside, welche sich entsprechend der vorliegenden Anmeldung (Seite 6, Absatz 2) im Vergleich zu anderen bekannten Tensiden durch eine verbesserte Bioverträglichkeit auszeichnen.

- (ii) Das mit der vorliegenden Anmeldung zu lösende *objektive* technische Problem besteht darin, basierend auf der von D2 vermittelten Lehre zur Herstellung von Gelen aus Perfluorcarbonen, Wasser und geeignetem Tensid, ein gelförmiges Tränenersatzmittel von hoher Bioverträglichkeit herzustellen.
- (iii) D1 (Anspruch 1; Seite 10, Zeile 5-6) befaßt sich mit viskoelastischen Gelen enthaltend Fluorocarbon, Wasser, Fluortensid zur Verwendung in der Ophthalmologie und würde somit vom Fachmann zur Lösung des obigen Problems grundsätzlich in Betracht gezogen. D1 (Tabelle I) zieht offenbar auch fließfähige Gele in Betracht, da für einige der beispielhaft offenbarten Gele entsprechende Viskositätswerte angegeben sind. Auch handelt es sich bei den in D1 beschriebenen Gelen offenbar um Polyaphrongele, da laut Anmeldung (Seite 4, Absatz 2) die in US 5 573 757 (gleiche Patentfamilie wie D1) beschriebenen Gele Polyaphrongele sind. Entsprechend D1 (Seite 4, Zeile 12-18; Seite 7, Zeile 1-8) sind nicht nur die dort beschriebenen Gele leicht zu sterilisieren, gasdurchlässig und mit einem hohen Anteil an Fluorocarbonen herstellbar, sondern die darin enthaltenen Fluortenside wesentlich wirksamer und weniger toxisch als ihre Kohlenwasserstoffanalogen. Somit lehrt D1 dem Fachmann, für die Herstellung der in D2 vorgeschlagenen Gele Fluortenside als Tensid auszuwählen und so zum Gegenstand der vorliegenden Ansprüche zu gelangen.
- (iv) Der Einwand von Anmelderseite dahingehend, daß D2 nicht ausschließlich mit Tränenersatzmitteln, sondern auch mit anderen ophthalmologischen Präparaten



befaßt sei und daß der in D2 (Seite 11, Zeile 28-31) enthaltene Hinweis bezüglich der Herstellung der Gele aus Perfluorcarbonen, Wasser und geeignetem Tensid vom Fachmann für die Herstellung eines Tränenersatzmittels nicht in Betracht gezogen worden wäre, da der Verwendung von Tensiden in Tränenersatzmitteln ein technisches Vorurteil entgegenstehe, kann erst berücksichtigt werden, wenn das behauptete technische Vorurteil bezüglich einer Nicht-Verwendung von Tensiden in Tränenersatzmitteln entsprechend belegt ist. Ein technisches Vorurteil liegt dann vor, wenn es sich um eine *allgemein* anerkannte, aber nicht korrekte Beurteilung eines technischen Sachverhalts handelt. Belegbar ist ein technisches Vorurteil demnach nicht durch eine bloße Behauptung oder eine Feststellung in einer einzelnen Patentschrift oder Veröffentlichung, sondern durch Literatur, die das *allgemeine* Fachwissen repräsentiert, wie etwa Standardwerke oder wissenschaftliche Bücher zu dem entsprechenden Thema.

- 2.2. Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 2 und 16 scheint auf einer erfinderischen Tätigkeit zu beruhen.

Ausgehend von dem unter 2.1. definierten *objektiven* technischen Problem bestand für den Fachmann kein Anlaß auf die in D3 offenbarten Silikonpolymere zurückzugreifen, zumal D3 (Seite 3, Zeile 56-57) als weitere Bestandteile neben den Silikonpolymere weder Wassre noch Tenside nennt.



Claims

REPLACED BY
ART 34 AMDT

1. Tear substitute for external treatment of the eye, characterized in that it contains at least one water-soluble fluorinated surfactant, water and a nonpolar component.

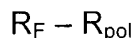
2. Tear substitute according to Claim 1, characterized in that the nonpolar component is a fluorocarbon.

3. Tear substitute according to Claim 1, characterized in that the nonpolar component is silicone oil.

4. Tear substitute according to Claim 2, characterized in that the fluorocarbon is chosen from the group comprising perfluoro compounds, partially fluorinated compounds having the general formula $R_F R_H$ or $R_F R_H R_F$, as well as fluoro oligomers of the type $(R_F)_x R_H$, or a mixture thereof.

5. Tear substitute according to one of the preceding claims, characterized in that it is in the form of a gel and presents a polyaphron structure.

6. Tear substitute according to one of the preceding claims, characterized in that the fluorinated surfactant was prepared according to the general formula:



where R_F represents a linear or branched perfluoroalkyl group having more than 5 carbon atoms and R_{pol} represents a polar hydrocarbon residue which comprises at least one functional group chosen from the series:

$CO-NH(R)$, $CO-NH(R)_2$, $COO-$, $COOR$, SO_3- , $SO_2-N(R)_2$, CH_2-O- , R , PO_2H , PO_3H_2 , where R represents an alkyl.

7. Tear substitute according to one of the preceding claims, characterized in that the molecular weight of the fluorinated surfactant is greater than 400 g/mol, and the surface tension of the fluorinated surfactant in an aqueous solution is less than 30 mNm.

8. Tear substitute according to one of the preceding claims, characterized in that the concentration of the fluorinated surfactant is less than critical micellar formation concentration, preferably less than 0.1%, and the concentration of the fluorocarbon is greater than 60 wt%, preferably greater than 90 wt%.

9. Tear substitute according to one of the preceding claims, characterized in that the water-soluble fluorinated surfactant presents at least 6 completely fluorinated carbon atoms.

10. Tear substitute according to one of the preceding claims, characterized in that it presents a refractive index of 1.334-1.338.



11. Tear substitute according to one of the preceding claims, characterized in that the tear substitute on the cornea forms a thin film.

12. Tear substitute according to one of the preceding claims, characterized in that the sum of the surface tension of the tear substitute and the interfacial tension between the tear substitute and the surface of the eye is smaller than the surface tension of the surface of the eye.

13. Tear substitute according to one of Claims 5-12, characterized in that the gel liquefies at least partially irreversibly under the effect of shearing stresses.

14. Tear substitute according to Claim 13, characterized in that it can be introduced into the conjunctival sac where the tear substitute forms a gel-form reservoir, a part of which liquefies during each blink of the eyelid.

15. Tear substitute according to Claim 14, characterized in that the liquefied portion of the tear substitute on the cornea forms a thin film.02-007



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 2750ravo	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06109	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 30/06/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14/08/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/107		
Anmelder PHARM PUR GMBH		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 12/03/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 20.12.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Borst, M Tel. Nr. +49 89 2399 8648 



I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-10 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-17 eingegangen am 29/11/2001 mit Schreiben vom 26/11/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:



INTERNATIONALER VORLAUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06109

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).
siehe Beiblatt

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-17
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	2,16
	Nein: Ansprüche	1,4-15,17
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1,2,4-17
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt



Zu Punkt I

Grundlage des Bescheides

Eingereichte Änderungen (Artikel 19(2) PCT) / (Artikel 34(2) PCT)

Durch Bezug von Anspruch 3 auf Anspruch 2 wird ein Gel beansprucht, welches neben Fluortensid, Wasser und Silikonöl *zusätzlich* ein Fluorcarbon enthält. Dieser Gegenstand ist ohne Grundlage in der ursprünglich eingereichten Anmeldung. Deshalb wird zu diesem Anspruch keine Stellungnahme unter Punkt V abgegeben.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Als wesentlich angesehene Unterlagen (D)

- D1: WO 95 09606 A (S.A. ATTA) 13. April 1995 (1995-04-13) & US 5 573 757 A 12. November 1996 (1996-11-12) in der Anmeldung erwähnt
- D2: EP-A-0 112 658 (CHILDREN' S HOSPITAL MEDICAL CENTER) 4. Juli 1984 (1984-07-04) in der Anmeldung erwähnt
- D3: EP-A-0 288 659 (ANGELINI PHARMACEUTICALS INC.) 2. November 1988 (1988-11-02)

Die Numerierung wird im weiteren Verfahren beibehalten.

1. Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche scheint neu zu sein, weil er aus keinem der Dokumente des verfügbaren Stands der Technik zu entnehmen ist. Die unabhängigen Ansprüche 1 und 2 bzw. 15 beziehen sich auf eine weitere medizinische Verwendung eines Gels als bzw. auf ein Verfahren zur Herstellung eines *Tränenersatzmittel(s)*. Der Begriff "Tränenersatzmittel" stellt also ein technisches Merkmal dar.

D1 offenbart keine Tränenersatzmittel. D2 und D3 offenbaren keine Fluortenside.

2. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

- 2.1. Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1, 4-15 und 17 beruht nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.



- (i) D2 (Seite 17, Zeile 8-31) beschreibt Flüssigkeiten oder Gele zum Eintropfen unter das Augenlid. Der verwendete Ausdruck "dropped" (vgl. Seite 17, Zeile 10) bringt eindeutig zum Ausdruck, daß es sich um Gele in *flüssiger* Form handelt, sonst wäre ein Eintropfen nicht möglich. Entsprechend D2 verteilt sich die Flüssigkeit über Horn- und Bindehautoberfläche in Form einer Mikroemulsion und dient der Schmierung sowie Befeuchtung der epithelialen Oberflächen. Eine Funktion der in D2 beschriebenen Gele ist also die eines Tränenersatzmittels. Die Gele von D2 (Seite 11, Zeile 28-31) werden hergestellt aus Perfluorcarbonen, Wasser und einem geeignetem Tensid.

Ausgehend von D2 als nächstliegendem Stand der Technik besteht die vorliegende Erfindung in der *Auswahl* einer bestimmten Klasse von Tensiden, der Fluortenside, welche sich entsprechend der vorliegenden Anmeldung (Seite 6, Absatz 2) im Vergleich zu anderen bekannten Tensiden durch eine verbesserte Bioverträglichkeit auszeichnen.

- (ii) Das mit der vorliegenden Anmeldung zu lösende *objektive* technische Problem besteht darin, basierend auf der von D2 vermittelten Lehre zur Herstellung von Gelen aus Perfluorcarbonen, Wasser und geeignetem Tensid, ein gelförmiges Tränenersatzmittel von hoher Bioverträglichkeit herzustellen.
- (iii) D1 (Anspruch 1; Seite 10, Zeile 5-6) befaßt sich mit viskoelastischen Gelen enthaltend Fluorocarbon, Wasser, Fluortensid zur Verwendung in der Ophthalmologie und würde somit vom Fachmann zur Lösung des obigen Problems grundsätzlich in Betracht gezogen. D1 (Tabelle I) zieht offenbar auch fließfähige Gele in Betracht, da für einige der beispielhaft offenbarten Gele entsprechende Viskositätswerte angegeben sind. Auch handelt es sich bei den in D1 beschriebenen Gelen offenbar um Polyaphrongele, da laut Anmeldung (Seite 4, Absatz 2) die in US 5 573 757 (gleiche Patentfamilie wie D1) beschriebenen Gele Polyaphrongele sind. Entsprechend D1 (Seite 4, Zeile 12-18; Seite 7, Zeile 1-8) sind nicht nur die dort beschriebenen Gele leicht zu sterilisieren, gasdurchlässig und mit einem hohen Anteil an Fluorocarbonen herstellbar, sondern die darin enthaltenen Fluortenside wesentlich wirksamer und weniger toxisch als ihre Kohlenwasserstoffanalogen. Somit lehrt D1 dem Fachmann, für die Herstellung der in D2 vorgeschlagenen Gele Fluortenside als Tensid auszuwählen und so zum Gegenstand der vorliegenden Ansprüche zu gelangen.
- (iv) Der Einwand von Anmelderseite dahingehend, daß D2 nicht ausschließlich mit Tränenersatzmitteln, sondern auch mit anderen ophthalmologischen Präparaten



befaßt sei und daß der in D2 (Seite 11, Zeile 28-31) enthaltene Hinweis bezüglich der Herstellung der Gele aus Perfluorcarbonen, Wasser und geeignetem Tensid vom Fachmann für die Herstellung eines Tränenersatzmittels nicht in Betracht gezogen worden wäre, da der Verwendung von Tensiden in Tränenersatzmitteln ein technisches Vorurteil entgegenstehe, kann erst berücksichtigt werden, wenn das behauptete technische Vorurteil bezüglich einer Nicht-Verwendung von Tensiden in Tränenersatzmitteln entsprechend belegt ist. Ein technisches Vorurteil liegt dann vor, wenn es sich um eine *allgemein* anerkannte, aber nicht korrekte Beurteilung eines technischen Sachverhalts handelt. Belegbar ist ein technisches Vorurteil demnach nicht durch eine bloße Behauptung oder eine Feststellung in einer einzelnen Patentschrift oder Veröffentlichung, sondern durch Literatur, die das *allgemeine* Fachwissen repräsentiert, wie etwa Standardwerke oder wissenschaftliche Bücher zu dem entsprechenden Thema.

- 2.2. Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 2 und 16 scheint auf einer erfinderischen Tätigkeit zu beruhen.

Ausgehend von dem unter 2.1. definierten *objektiven* technischen Problem bestand für den Fachmann kein Anlaß auf die in D3 offenbarten Silikonpolymere zurückzugreifen, zumal D3 (Seite 3, Zeile 56-57) als weitere Bestandteile neben den Silikonpolymere weder Wassre noch Tenside nennt.



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Februar 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/12159 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation: **A61K 9/107**, A61P 27/04 (74) Anwälte: **CHARRIER, Rolf** usw.: Charrier Rapp & Liebau, Postfach 31 02 60, D-86063 Augsburg (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06:09 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW
- (22) Internationales Anmeldedatum: 30. Juni 2000 (30.06.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) Angaben zur Priorität: 199 38 668.4 14. August 1999 (14.08.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **PHARM PUR GMBH** [DE/DE]; Holzweg 27, D-86156 Augsburg (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MENZ, Dirk-Henning** [DE/DE]; Warthweg 12, D-86420 Diedorf (DE). **DRESP, Joachim** [DE/DE]; Hohenbrunnerstrasse 14, D-81825 München (DE). **WINTER, Martin** [DE/DE]; Blutowerstrasse 15, D-28717 Bremen (DE).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ARTIFICIAL TEAR REPLACEMENT SOLUTION

(54) Bezeichnung: TRÄNENERSATZMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to an artificial tear replacement solution for external eye treatment. Existing artificial tear replacement solutions have the disadvantage of exhibiting a short residence time in the cornea. The invention aims at providing an artificial tear replacement solution that is compatible over a long period, enables even moistening of the cornea and has a long residence time on the surface of the eye. This is achieved in that said solution contains at least one water-soluble fluorosurfactant, water and a non-polar component.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Tränenersatzmittel zur äußeren Behandlung des Auges. Bekannte Tränenersatzmittel weisen den Nachteil auf, daß sie eine relativ kurze Verweilzeit auf der Hornhaut haben. Die Aufgabe, ein langzeitverträgliches Tränenersatzmittel zur Verfügung zu stellen, welches eine gleichmäßige Benetzung der Hornhaut ermöglicht und eine lange Verweildauer auf der Augenoberfläche aufweist, wird dadurch gelöst, daß es mindestens ein wasserlösliches Fluortensid, Wasser und eine unpolare Komponente enthält.

WO 01/12159 A2



Tränenersatzmittel

Die Erfindung betrifft ein Tränenersatzmittel zur äußeren Behandlung des Auges.

Tränenersatzmittel finden Verwendung bei der Behandlung von Augenerkrankungen, wie beispielsweise der häufig auftretenden Keratokonjunktivitis sicca (sogenanntes „trockenes Auge“). Ein trockenes Auge kann durch verschiedene Ursachen entstehen. Die häufigsten Ursachen sind u.a. nachlassende Tränenproduktion im Alter, rheumatische oder internistische Erkrankungen, (wie z.B. Polyarthritis, Diabetes und Schilddrüsenerkrankung), Erkrankungen, bei denen Antikörper gegen körpereigene Stoffe gebildet werden (Morbus Sjögren, Lupus erythematoses, Sklerodermie), Hautkrankheiten, Hormonumstellungen, Nervenlähmungen (wie z.B. nach einem Schlaganfall, Lidfehlstellungen, Tränenrüsentründungen) Einnahme von bestimmten Medikamenten (wie z.B. β -Blocker, Anti-Baby-Pille, Schlaf- und Beruhigungsmittel), Mangelernährung, klimatische Einflüsse (heiße, trockene Umgebungsluft, Jahreszeit, Klimaanlage), Umweltbelastungen (Ozon, Stäube, Lösungsmitteldämpfe etc.), Bildschirmarbeiten und chronischer Gebrauch von gefäßzusammenziehenden Augentropfen (sog. Weißmacher). Weiterhin werden derartige Augenerkrankungen mit geringerer Häufigkeit auch durch Autoimmunerkrankungen, Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, lokalen Augenerkrankungen wie Entzündungen und Verletzungen der Tränenrüsentründungen oder angeborenen Erkrankungen verursacht. Die dadurch hervorgerufenen Dysfunktionen stören oder verhindern den Aufbau eines normalen Tränenfilms, der in seiner natürlichen Ausbildung einen äußerst komplizierten Aufbau besitzt. Im wesentlichen sind drei Komponenten am Aufbau des Tränenfilms beteiligt:

Eine innere Muzinschicht überzieht die Epitheloberfläche, es folgen eine mittlere, wässrige Schicht und eine dünne, äußere Lipidschicht. Die Muzinschicht dient dabei als adhäsive Komponente zur Benetzung der Hornhaut. Die wässrige Komponente



befeuchtet die Hornhaut und übt eine reinigende und schützende Funktion aus. Die Lipidkomponente verhindert die Verdunstung der wässrigen Komponente und beugt einem zu schnellen Abfließen des Tränenfilms vor.

Nur ein intakter Tränenfilm kann auf Dauer die volle Funktionalität der Augenoberfläche gewährleisten, wobei neben den genannten Wirkungen insbesondere auch reibungsmindernde und antibakterielle Eigenschaften und die Versorgung der Hornhaut mit Sauerstoff von Bedeutung sind. Die oben genannten Komponenten der Träne werden ständig produziert. Der Aufbau eines dünnen Tränenfilms über der Hornhaut erfolgt spontan bei jedem Lidschlag, indem durch die Abwärtsbewegung des Oberlides die äußere Lipidschicht des Tränenfilms zwischen den Lidrändern zusammengedrückt wird, wobei die wässrige Schicht im wesentlichen an ihrem Platz verbleibt. Sobald ein Teil der Produktion der Tränenkomponenten unterbrochen oder gestört ist oder der durch den Lidschlag erfolgende Tränenfilmaufbau mechanisch gestört ist, resultieren entsprechende Beschwerden, wie z. B. der sogenannte Sandkorneffekt bis hin zu massiven Sehstörungen, welche im Extremfall durch irreversible Schädigungen der Hornhaut zur Erblindung führen können.

Entsprechend der Vielfalt möglicher Ursachen des „trockenen Auges“ und der komplexen Aufgabe des Tränenfilms sind aus dem Stand der Technik eine Vielzahl von Behandlungsmitteln bekannt. Beispielhaft seien hier die Druckschriften EP 698 388, DE 195 11 322, DE 43 03 818, EP 801 948, WO 97/45102, WO 96/33695 genannt.

In den oben genannten Druckschriften sind im wesentlichen Behandlungsmittel beschrieben, welche durch Eingabe in den Bindehautsack eine oder mehrere fehlende Komponenten des natürlichen Tränenfilms ersetzen. Der Ersatz erfolgt hierbei durch Stoffe, welche bei entsprechender Verweilzeit schutz- und reibungsmindernde Funktionen übernehmen und welche die gleichen oder zumindest ähnliche Eigenschaften wie die zu substituierenden Komponenten besitzen. Bei dem im Handel unter dem Markennamen „Liposic“ erhältlichen Behandlungsmittel wurde



beispielsweise versucht, alle natürlichen Tränenbestandteile in einer sogenannten dreidimensionalen Träne nachzubilden.

Die aus dem Stand der Technik bekannten flüssigen Behandlungsmittel weisen jedoch alle den Nachteil auf, daß sie eine relativ kurze Verweilzeit auf der Hornhaut haben. Dadurch bedingt muß das Behandlungsmittel in regelmäßigen Abständen in das Auge eingebracht werden, was für den Patienten sehr umständlich und unangenehm sein kann. Bei den bekannten gelförmigen Behandlungsmitteln wird dieser Nachteil zumindest teilweise vermieden. Bei gelförmigen Behandlungsmitteln erweist es sich jedoch als schwierig, die Hornhaut ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen.

In den Druckschriften EP 089 815 und EP 112 658 werden ophthalmologische Behandlungsmittel zum Schmieren und zum Schutz der Augenoberfläche vorgeschlagen, welche ein Perfluorcarbon oder ein substituiertes Derivat hiervon enthalten. Als wesentliche Vorteile gegenüber den herkömmlichen Behandlungsmitteln wird dabei die Unmischbarkeit mit Wasser und die hohe Gaslösekapazität, insbesondere für Sauerstoff, genannt.

Aufgrund der von Fluorcarbonen bekannten hohen Sauerstofflösekapazität soll durch die dort beschriebenen Behandlungsmittel eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Hornhaut gewährleistet sein. Darüberhinaus soll aufgrund der hohen Dichte der Perfluorcarbone eine lange Verweilzeit auf der Hornhaut ermöglicht werden, weil die Verbindungen sich wegen ihres hohen spezifischen Gewichts anreichern sollen. Wegen der Unlöslichkeit der Behandlungsmittel in Wasser soll überdies auf Konservierungsmittel verzichtet werden können.

Bei diesen perfluorcarbonhaltigen Behandlungsmitteln ist jedoch nachteilig, daß eine intakte Muzinschicht und die ausreichende Sekretion von Lipiden gewährleistet sein muß, um eine ausreichende Funktionalität des Mittels auf der Hornhaut zu ermöglichen. Weitere Nachteile ergeben sich aus der Beeinträchtigung des Visus durch Schlierenbildung sowie der Gefahr von Verstopfungen der Tränenabflußkanäle,



hervorgerufen durch die Unmischbarkeit der Perfluorcarbone mit Wasser. Die Unmischbarkeit von Perfluorcarbon und Wasser sowie die große Grenzflächenspannung zwischen wässrigen und perfluorcarbonhaltigen Bereichen führt darüberhinaus zur Entstehung von Diffusionsbarrieren, wodurch eine ausreichende Versorgung der Hornhaut verhindert wird.

Aus dem Stand der Technik sind weiterhin verschiedene Formen von Fluorgelen bekannt, die auch für medizinische Anwendungen vorgeschlagen wurden. Aus der US 5,573,757 und der EP 340 079 sowie der WO 97/03644 sind Polyaphrongele bekannt, deren Struktur durch Fluortenside stabilisiert ist. Die Struktur und die Eigenschaften von Polyaphrongelen sind beispielsweise in Kapitel 8 von „Foams and biliquid Foams-Aphrons“, F. Sebba, John Wiley 1987, beschrieben.

Fluorgele als solche weisen im allgemeinen eine ausgeprägte Viskoelastizität auf. Aus diesem Grunde eignen sich diese Stoffe nicht für eine extraokuläre Behandlung von Augenerkrankungen, da es wegen der nicht ausgeprägten Eigenschaft zur Filmbildung nicht möglich ist, eine gleichmäßige Verteilung und Benetzung der Hornhaut zu erreichen.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein langzeitverträgliches Tränenersatzmittel zur Verfügung zu stellen, welches eine gleichmäßige Benetzung der Hornhaut ermöglicht, eine lange Verweildauer auf der Augenoberfläche aufweist und die Versorgung der Hornhaut mit Sauerstoff und wasserlöslichen Nährstoffen gewährleistet.

Gelöst wird diese Aufgabe mit den kennzeichnenden Merkmalen von Anspruch 1. Vorteilhafte Ausführungsbeispiele sind den Unteransprüchen zu entnehmen.

Eine der wesentlichen Grundlagen der vorliegenden Erfindung bildet die Erkenntnis, daß eine Präparation, welche Wasser, eine unpolare Komponente und ein wasserlösliches Fluortensid enthält, glatte, hydrophobe Oberflächen gleichmäßig



benetzt, sobald die Präparation in flüssiger Form vorliegt. Der Mechanismus der die gleichmäßige Verteilung der flüssigen Präparation als dünnen Film auf der glatten Oberfläche bewirkt, ist die Spreitung der unmischbaren Komponenten der erfindungsgemäßen Präparation aufeinander bzw. auf der hydrophilen oder hydrophoben Oberfläche.

Bei den erfindungsgemäßen Tränenersatzmitteln ist dadurch eine Filmbildung einer wasserhaltigen Präparation auf der hydrophoben Hornhaut ermöglicht. Die Ausbildung des dünnen Films auf der Hornhaut erfolgt dabei durch Lidschlag, wie bei der natürlichen Tränenbildung. Hierbei wird insbesondere die durch die Struktur der Fluortenside gegebene Besonderheit der Kombination hydrophiler, hydrophober und fluorophiler Eigenschaften für die Benetzung der Hornhautoberfläche ausgenutzt. Durch Einhaltung bestimmter Konzentrationen der Fluortenside können darüberhinaus die Oberflächen- und Grenzflächenspannungen der erfindungsgemäßen Komponenten so abgestimmt werden, daß eine optimale Filmbildung und eine ausreichende Versorgung der Hornhaut mit Sauerstoff ermöglicht ist.

Die Ausbildung von dünnen Filmen auf der Hornhautoberfläche führt zu hohem Rückhaltevermögen für die Präparationen und gleichzeitig dazu, daß die Tränensekretion, Schleimproduktion und Sekretion der Lidranddrüsen nicht behindert wird. Außerdem verhindern die entstehenden Filme ein Verkleben des Lids. Außerdem ermöglichen die besonderen Oberflächeneigenschaften der Präparate, daß diese am Ende ihrer Verweilzeit die natürlichen Tränenabflußwege im Auge passieren, ohne sie zu verstopfen. Auf diese Weise können die erfindungsgemäßen Präparationen reibungsmindernde und benetzende Funktionen des natürlichen Tränenfilms übernehmen, ohne unerwünschte Nebenwirkungen, wie z.B. verstopfte Tränenabflußwege, hervorzurufen.

Durch die Kombination der Komponenten des erfindungsgemäßen Tränenersatzmittels ist es ermöglicht, die Vorteile der einzelnen Komponenten zu nutzen ohne Nachteile in Kauf nehmen zu müssen.



Die benetzenden Eigenschaften von Tensiden sind weithin bekannt und finden in vielen technischen Prozessen Verwendung. Allerdings sind gerade diese an sich vorteilhaften Eigenschaften Ursache für ihre schlechte Bioverträglichkeit, welche sich insbesondere durch Störungen in Zellmembranen bemerkbar macht. Daher ist die Verwendung von tensidhaltigen Stoffen für medizinische Anwendungen wegen ihres toxischen Verhaltens stark eingeschränkt. So sind beispielsweise Unverträglichkeiten von sauerstofftransportierenden Emulsionen auf die Wirkung der enthaltenen Tenside zurückzuführen. Insbesondere erscheint die Verwendung von tensidhaltigen Substanzen als Tränenersatzmittel ausgeschlossen, weil die Funktion des natürlichen Tränenfilms entscheidend durch die oberflächenmodifizierenden Eigenschaften der Lipide bewirkt ist und diese besonders empfindlich auf Zusätze anderer oberflächenaktiver Substanzen reagieren.

Überraschenderweise gelang es dennoch, durch die Kombination der Komponenten des erfindungsgemäßen Tränenersatzmittels die oberflächenaktive Wirkung von Tensiden nutzbar zu machen, ohne daß die Funktion der im natürlichen Tränenfilm vorhandenen oberflächenmodifizierenden Verbindungen beeinträchtigt ist. Die erfindungsgemäß verwendeten Fluortenside zeichnen sich dabei, im Gegensatz zu anderen bekannten Tensiden, durch eine verbesserte Bioverträglichkeit aus. Fluortenside vereinigen in sich eine im Vergleich zu nichtfluorhaltigen Emulgatoren verbesserte Bioverträglichkeit und außergewöhnliche Oberflächenaktivität.

Darüberhinaus werden die schädigenden Wirkungen der Fluortenside in den erfindungsgemäßen Präparationen durch die Wirkungen der unpolaren Komponente noch weiter unterdrückt. Dies gelingt durch die Einbindung der Fluortenside in die unpolare Matrix, wodurch die Erniedrigung der Oberflächenspannung der wässrigen Bestandteile erreicht wird, ohne die Verhältnisse aufzuheben, die durch die natürlichen oberflächenmodifizierenden Verbindungen des Tränenfilms hervorgerufen werden. Dabei wird ausgenutzt, daß die Wechselwirkungen der Fluortenside mit den unpolaren Komponenten stärker ist als mit den lipophilen Bestandteilen der Augenoberfläche.



Auf diese Weise können die bekannten oberflächenaktiven Eigenschaften von Tensiden für extraokulare Anwendungen nutzbar gemacht werden. In Kombination mit den Eigenschaften von Wasser und der unpolaren Matrix bewirken die Fluortenside die filmbildenden Eigenschaften der erfindungsgemäßen Präparationen, und ermöglichen so eine gleichmäßige, dünnfilmige Benetzung der Hornhaut.

Als unpolare Komponenten eignen sich insbesondere Fluorcarbone oder Silikonöl. Werden Fluorcarbone als unpolare Komponente eingesetzt, können die bekannten vorteilhaften Eigenschaften dieser Substanzen, wie z. B. die hohe Sauerstofflöslichkeit und die Schmier- bzw. Schutzfunktion, ausgenutzt werden. Durch die sauerstofftransportierenden Eigenschaften der Fluorcarbone wird die Hornhaut ausreichend mit Sauerstoff versorgt, ohne daß der Visus durch ungleichmäßige Schichtdicken oder milchige Emulsionen beeinträchtigt ist und ohne daß sich zwischen der hydrophoben Hornhaut und den oleophoben Fluorcarbonen Sperrschichten bilden, die den Sauerstoffübergang behindern. Hervorzuheben ist hierbei, daß das Fluorcarbon nicht eines Trägers bedarf (wie beispielsweise in der EP 089 815), sondern selbst als Träger für die Fluortenside wirkt.

Die Ausbildung von dünnen Filmen durch den Lidschlag und die Spreitung der nicht mischbaren Komponenten führt nicht nur zu guten Gleiteigenschaften des erfindungsgemäßen Tränenersatzmittels, sondern ist auch wegen der dadurch erfolgenden feinen Verteilung außerdem für eine verlängerte Verweildauer auf der Oberfläche verantwortlich. Unterstützt wird dies noch dadurch, daß die dünnen Filme spontan möglichst geringe Schichtdicken anstreben, die gewählten Oberflächen- und Grenzflächeneigenschaften gleichzeitig aber einem Aufreißen der Filme entgegenwirken. Durch geeignete Wahl der Komponenten des Tränenersatzmittels kann die Oberflächenspannung des Tränenersatzmittels und die Grenzflächenspannung zwischen Tränenersatzmittel und Augenoberfläche so abgestimmt werden, daß die Summe aus beiden Größen kleiner als die Oberflächenspannung der Augenoberfläche wird. Dies ermöglicht insbesondere eine verbesserte Filmbildung durch Spreiten auf der Augenoberfläche. Die durch Spreitung entstehenden filmartigen Schichtstrukturen



können die Funktion des natürlichen Tränenfilms übernehmen, wobei die Hornhaut benetzt und geschützt wird, ohne daß die Hornhautoberfläche dazu hydrophilisiert werden muß.

Die Gleiteigenschaften und die Verweildauer können noch weiter verbessert werden, wenn das erfindungsgemäße Tränenersatzmittel zunächst in der Form eines Polyaphrongels vorliegt. Es wurde herausgefunden, daß sich derartige Gele aus den erfindungsgemäßen Komponenten unter der Einwirkung der beim Lidschlag auftretenden hohen Scherspannungen in den flüssigen Zustand zersetzen. Diese Zersetzung ist irreversibel, sobald die Polyaphronstruktur im gesamten Volumenbereich des Gels komplett zerstört ist. Es hat sich gezeigt, daß durch Scherspannungskräfte, die beispielsweise bei einem Lidschlag erzeugt werden, ein bestimmtes Volumen aus dem Gel durch irreversible Verflüssigung freigesetzt wird und der verflüssigte Anteil des Gels sich anschließend durch Spreitung der unmiszbaren Komponenten als dünner Film gleichmäßig auf glatten Oberflächen verteilt. Vorteilhafterweise wird das gelförmige Tränenersatzmittel in den Bindehautsack eingebracht, wo es ein gelförmiges Reservoir bildet. Bei jedem Lidschlag wird jeweils ein Teil des Gels verflüssigt und anschließend als dünner Film über der Hornhautoberfläche fein und gleichmäßig verteilt.

Mit den beschriebenen erfindungsgemäßen Präparationen gelingt es in vorzüglicher Weise die Anforderungen an Tränenersatzmittel zu erfüllen. Dabei ist besonders zu erwähnen, daß zwar die Einzelkomponenten selbst wichtige Funktionen beisteuern, es aber erst durch die Kombination der einzelnen Komponenten gelingt, die vorzüglichen Eigenschaften der Fluortenside und der unpolaren Komponente miteinander zu kombinieren.

Hierbei ist insbesondere die Kombination der sauerstofftransportierenden Eigenschaften und die Aufnahmefähigkeit für wasserlösliche Nährstoffe mit den Eigenschaften einer hohen Transparenz und guter Filmbildung von entscheidender Bedeutung. Neben der Übernahme von Funktionen wie Benetzung, Reibungsminderung, Nährstoff- und



Sauerstoffversorgung können auch weitere günstige Eigenschaften der Präparationen genutzt werden, wie z. B. die oleophoben Eigenschaften der Präparationen, was dazu führt, daß Talgablagerungen verhindert werden und es nicht zu einem Verkleben des Lids kommt. Ein weiterer Vorteil ergibt sich aus den konservierenden Eigenschaften der unpolaren Komponenten, weil dadurch bedingt nicht alle Herstellungsschritte unter sterilen Bedingungen erfolgen müssen. Das heißt, die Präparationen können nach Fertigstellung z. B. durch Behandlung bei 121° C über 15 Minuten im Autoklaven sterilisiert werden, wobei auf zusätzliche Konservierungsmittel verzichtet werden kann.

Die folgenden Beispiele sollen die Herstellung und Verwendung der erfindungsgemäßen Präparate näher erläutern:

Beispiel 1:

Aus 0,1 g Fluowet® (Markenname, Firma Clariant) OTL, 0,9 g Wasser und 99 g Perfluorophenanthren (mit einer Oberflächenspannung von $\sigma=19$ mNm;) werden homogenisiert, bei 121° C 15 Minuten sterilisiert und anschließend mittels Spritze auf einen Spiegel aufgetragen und verteilt, wobei die Oberfläche durch einen gleichmäßigen, nicht aufreißenden Film benetzt wird.

Beispiel 2:

Aus dem Tetraethylpiperaziniumsalz der Perfluorooctansäure ($\sigma=15,9$ mNm; 0,1 g), balanced salt solution (BSS); 0,9 g und Perfluorophenanthren ($\sigma=19$ mNm; 99 g) bzw. Perfluoralkylethanol-Oxethylat ($\sigma=19$ mNm; 0,1 g) BSS (0,9 g) und Perfluorophenanthren ($\sigma=19$ mNm; 99 g) wurden nach bekannten Verfahren Polyaphrongele hergestellt und bei 121° C 15 Minuten im Autoklaven sterilisiert. Die gelartigen Präparate wurden in Spritzen abgefüllt und in einem Draize-Test untersucht. Im Draize-Test kam es zu keinen Reizungen. Auch zwei Wochen nach der Gel-Applikation zeigten die Kaninchen keine Beeinträchtigung der Tränensekretion, der Schleimproduktion oder der Sekretion der Lidranddrüsen. Auch nach Weiterführung der täglichen Behandlung über 16 Wochen ergaben sich keine Anzeichen für eine Unverträglichkeit.



Beispiel 3:

Eine nach Beispiel 2 hergestellte Präparation wird in das Auge von Kaninchen gegeben. Kurz danach erfolgt die Applikation eines bekannten Behandlungsmittels zur Erweiterung der Pupillen. Dabei wird festgestellt, daß das Mittel zur Erweiterung der Pupillen seine Wirkung verliert, sobald sich ein dünner Film des erfindungsgemäßen Tränenersatzmittels auf der Hornhaut gebildet hat. Dies dient als Nachweis zur Fähigkeit der erfindungsgemäßen Präparation, dünne, geschlossene Filme über der Hornhaut zu bilden, wie bei der natürlichen Träne. Darüberhinaus zeigt dieses Beispiel, daß die erfindungsgemäßen Präparationen eine Schutzfunktion ausüben, indem sie verhindern, daß wasserenthaltende oder wasserlösliche Substanzen mit der Augenoberfläche in Berührung kommen, sobald sie einen dünnen Film auf der Hornhaut ausgebildet haben.

Beispiel 4:

Aus einer 10%igen Lösung der Perfluorooctansäure-tetraethylpiperaziniumsalz (mit einer Oberflächenspannung $\sigma=15,9$ mNm) in Wasser und hochgereinigtem Silikonöl 1000 mPas wird ein Gel durch Aufschäumen der wässrigen Lösung und Eintragen des Silikonöls erzeugt. Nach der Sterilisation bei 121° C für 15 Minuten wird diese Präparation auf eine wasserbeladene Oberfläche gegeben. Es setzt eine sponatane Spreitung ein.



Ansprüche

1. Tränenersatzmittel zur äußeren Behandlung des Auges, **dadurch gekennzeichnet**, daß es mindestens ein wasserlösliches Fluortensid, Wasser und eine unpolare Komponente enthält.
2. Tränenersatzmittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die unpolare Komponente ein Fluorcarbon ist.
3. Tränenersatzmittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die unpolare Komponente Silikonöl ist.
4. Tränenersatzmittel nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Fluorcarbon ausgewählt ist aus der Gruppe welche umfaßt Perfluorverbindungen, teilfluorierte Verbindungen der allgemeinen Formel $R_F R_H$ oder $R_F R_H R_F$, sowie Fluor-Oligomere des Typs $(R_F)_x R_H$, oder aus einer Mischung hiervon.
5. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß es gelförmig ist und eine Polyaphronstruktur aufweist.
6. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Fluortensid nach der allgemeinen Formel

$R_F - R_{pol}$

dargestellt ist, wobei R_F eine lineare oder verzweigte Perfluoralkylgruppe mit mehr als 5 Kohlenstoffatomen ist und R_{pol} einen polaren Kohlenwasserstoffrest darstellt, der mindestens eine funktionelle Gruppe umfaßt welche ausgewählt ist aus der Reihe

$CO-NH(R)$, $CO-NH(R)_2$, COO^- , $COOR$, SO_3^- , $SO_2-N(R)_2$, CH_2-O-R , PO_2H , PO_3H , wobei R ein Alkyl darstellt.



7. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Molmasse des Fluortensids größer als 400 g/mol ist, die Oberflächenspannung der Fluortenside in wässriger Lösung kleiner als 30 mNm ist.
8. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Konzentration des Fluortensids unterhalb der kritischen Micellenbildungskonzentration liegt, vorzugsweise kleiner als 0,1% ist und die Konzentration des Fluorcarbons größer als 60 Gew.%, vorzugsweise größer als 90 Gew.% ist.
9. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das wasserlösliche Fluortensid mindestens 6 vollfluorierte Kohlenstoffatome aufweist.
10. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß es einen Brechungsindex von 1.334 bis 1.338 aufweist.
11. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Tränenersatzmittel auf der Hornhaut einen dünnen Film ausbildet.
12. Tränenersatzmittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Summe aus Oberflächenspannung des Tränenersatzmittels und der Grenzflächenspannung zwischen Tränenersatzmittel und Augenoberfläche kleiner ist als die Oberflächenspannung der Augenoberfläche.
13. Tränenersatzmittel nach einem der Ansprüche 5 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß sich das Gel unter Einwirkung von Scherspannungskräften zumindest teilweise irreversibel verflüssigt.



14. Tränenersatzmittel nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß es in den Bindehautsack einbringbar ist, wobei das Tränenersatzmittel dort ein gelförmiges Reservoir ausbildet, von dem sich bei jedem Lidschlag ein Teil verflüssigt.
15. Tränenersatzmittel nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß der verflüssigte Teil des Tränenersatzmittels auf der Hornhaut einen dünnen Film ausbildet.

